

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der

Johannes Gutenberg Universität Mainz

Doppelblind-crossover-Studie der
Wirkung von Domperidon versus
Metoclopramid versus Placebo auf
die oesophageale Säureclearance
beim Menschen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors
der Medizin der Johannes Gutenberg
Universität in Mainz

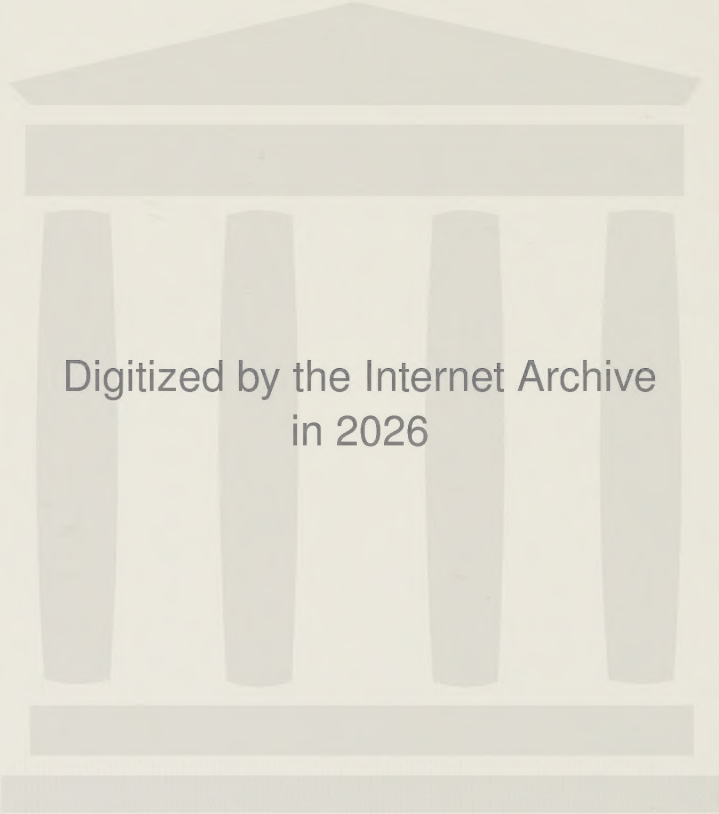
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Hasso Henning S. Peter

aus Wiesbaden

Mainz 1981

1902



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0024

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der

Johannes Gutenberg Universität Mainz

Doppelblind-crossover-Studie der
Wirkung von Domperidon versus
Metoclopramid versus Placebo auf
die oesophageale Säureclearance
beim Menschen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors
der Medizin der Johannes Gutenberg
Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Hasso Henning S. Peter

aus Wiesbaden

Mainz 1981

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Bäßler
1. Gutachter: Professor Dr. med. T. R. Weihrauch
2. Gutachter: Professor Dr. med. K. Ewe
Tag der mündlichen Prüfung: 12. 7. 1982



Herrn Professor Dr. med. T. R. Weihrauch möchte ich
meinen besonderen Dank aussprechen
für die tatkräftige Unterstützung
und die wertvollen Ratschläge während der
gesamten Zeit der Erstellung meiner Dissertation.
Ferner danke ich Herrn Dr. med. Janisch
für die große Hilfe bei der Durchführung
der Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Einleitung. 1
1.1	Die historische Entwicklung der gastrointestinalen Manometrie. 1
1.2	Fragestellung 2
2	Material und Methodik. 4
2.1	Probanden 4
2.2	Aufbau der Perfusionsmanometrie 4
2.2.1	Pneumatisch-hydraulisches Infusionssystem 4
2.2.2	Katheter 5
2.2.3	Der Statham-Druckwandler; Verstärker und Anzeigeeinheit. 5
2.2.4	Mehrkanalschreiber 5
2.3	Aufbau der PH-Messung 5
2.3.1	PH-Glaselektrode 6
2.3.2	PH-Meßgerät 6
3	Methodik 8
4	Ergebnisse. 9
4.1	Schluckakte in der Placebophase. 9
4.2	Schluckakte in der Pharmakaphase 9
4.3	Kontraktionsamplituden 10
4.4	Kontraktionsdauer. 10
4.5	Nebenwirkungen. 10
5	Diskussion 19
5.1	Die Refluxkrankheit und ihre Pathogenese 19
5.2	Diagnostische Methoden 22
5.3	Medikamentöse Therapie 25
5.4	Zusammenfassung 27
6	Literaturverzeichnis 28
	Lebenslauf. 41

1. Einleitung

Erste manometrische Untersuchungen am Gastrointestinaltrakt wurden 1883 von Kronecker und Meltzer durchgeführt. Die gastrointestinale Manometrie hat sich seither vor allem in den letzten dreißig Jahren zu einer diagnostischen Methode von definierter klinischer Validität entwickelt. Es können Funktionsstörungen des tubulären Oesophagus und seiner Sphincteren erfaßt werden, wie sie bei gastrooesophagealer Refluxkrankheit, Achalasia cardiae, progressiver Sklerodermie, diffusem Oesophagusspasmus und diabetischer Polyneuropathie vorkommen. Ebenso wird von dieser Methode zur Effizienzkontrolle therapeutischer Maßnahmen Gebrauch gemacht. So kann durch prae- und postoperative Druckmessung die erfolgreiche Wiederherstellung einer gastrooesophagealen Refluxbarriere geprüft werden. Ebenfalls kann die Wirkung der Kardiomyotomie oder der Dilatationsbehandlung auf den Sphinctertonus bei Achalasie quantitativ erfaßt werden. Schließlich bietet die Manometrie die Möglichkeit, die Wirkung von Pharmaka auf die Motilität zu objektivieren. So sind zum Beispiel Studien zur Therapie der gastrooesophagealen Refluxkrankheit mit Metoclopramid (Stanciu und Bennett 1973, Cohen et al. 1976, Pflücke und Arendt 1976, Mc. Callum et al. 1977) und mit Domperidon (Valenzuela et al. 1980, Weihrauch und Förster 1979) durchgeführt worden.

Durch die Entwicklung neuer, verkleinerter PH-Glaselektroden ist es möglich geworden, simultan zu den manometrischen Messungen die intraluminale PH-Wertänderung im Oesophagus zu registrieren. Hiermit kann die Kompetenz der Selbstreinigungsfunktion des Oesophagus nach gastrooesophagealem Reflux direkt überprüft werden.

1.1. Die historische Entwicklung der gastrointestinalen Manometrie

Erste manometrische Studien der Motilität des Gastrointestinaltraktes führten 1883 Kronecker und Meltzer (59) und 1894 Meltzer (67) mit der Ballonkymographie durch. Diese Methode, bei der wassergefüllte Ballons als Drucküberträger dienen, wurde erst seit 1940 von Ingelfinger und Abbot (52), Brody et al. 1940 (6), Hightower et al. 1949 (49) und Rowlands 1962 (80) in größerem Umfang eingesetzt. Anfang der 50er Jahre löste die Entwicklung flüssigkeitsgefüllter Katheder mit ent- oder seitständigen Öffnungen als Drucküberträger auf extrakorporale Druckaufnehmer die Ballonmethode weitgehend ab. (Quigley et al. 1950 (75), Quigley und Brody 1952 (76), Sanchez et al. 1953 (81), Ingelfinger et al. 1954 (53), Fyke et al. 1956 (31), Creamer et al. 1956 (17), Code und Schlegel 1958 (8). Untersuchungen von Harris und Pope 1964 (38), Pope 1967 (73),

Winans und Harris 1967 (108), und Cohen und Harris 1970 (10) zeigten, daß nur mit konstant perfundierten Kathetern weitgehend quantitative Ergebnisse gewonnen werden können. Die Perfusion verhindert einen Verschuß der Katheteröffnung durch die Oesophagusschleimhaut während der Kontraktion der Ringmuskulatur und gewährleistet die zum Druckaufbau im flüssigkeitsgefüllten Überträgersystem erforderliche Volumenverschiebung (38, 73, 108, 10). 1972/73 machten Waldeck et al. (93, 94, 95, 96) die Beobachtung, daß allein der kontinuierliche Durchzug eines Meßkatheters durch den UÖS mit definierter Geschwindigkeit und Perfusionsrate den aktuellen Sphincterdruck optimal erfaßt. Rasche Druckänderungen und hohe Drucke, wie sie im tubulären Oesophagus oder im oberen Oesophagus sphincter auftreten können, waren jedoch mit dieser Durchzugsmethode nur mit hochperfundierten Kathetern näherungsweise zu messen (Stef et al. 1974 (86), Zabinski et al. 1975 (112)). Hohe Perfusionsraten sind aber nach oben limitiert, da das ausströmende Wasser Einfluß auf die Oesophagusmotilität hat (Dodds et al. 1973 (22), Zabinski et al. 1975 (112), Arndorfer et al. 1977 (1)). 1974 entwickelten Dodds et al. (23) gemeinsam mit Arndorfer et al. 1977 (1) ein hydraulisch-kapilläres System, das bei geringer Perfusionsrate (0,6 ml/min) quantitative Messungen sowohl im UÖS als auch im tubulären Oesophagus ermöglichen soll.

Parallel dazu wurden intrakorporale Druckaufnehmer entwickelt, die im Lumen direkt den Druck in ein elektrisches Signal umwandeln. 1950 berichteten Quigley et al. (75) und 1953 Butin et al. (7) über Druckmessungen im Gastrointestinaltrakt mit einem elektromagnetischen Druckaufnehmer. Es stellten sich jedoch Probleme bei der Druckübertragung heraus (Waldeck 1976 (98)).

1968 wurde von Millhon et al. (70) ein neuer intrakorporaler Druckaufnehmer beschrieben. Er arbeitet nach dem Prinzip der Widerstandsänderung mittels eines Dehnungsmeßstreifens. Dieses Prinzip wurde auch bei allen in der Folgezeit entwickelten intrakorporalen Druckaufnehmern angewandt. (Systeme von Sensotec, von Millar Instruments und Honeywell). Heute werden parallel sowohl elektromagnetische Transducer als auch kapilläre Infusionssysteme mit niedriger Compliance verwandt.

1.2 Fragestellung

Die Bedeutung der Motilität in der Pathogenese und Heilung der Refluxkrankheit ist bis heute noch nicht restlos geklärt. Gastrooesophagealer Reflux kommt auch bei gesunden Menschen vor. So sind zur Zeit erst folgende Werte als pathologisch anzusehen:

1. Eine über 24 Stunden gemittelte Refluxdauer von mehr als 6 %, der gemessenen Zeit.
2. Mehr als drei Refluxepisoden von über fünf Minuten Dauer während 24 Stunden.
3. Postprandialer Reflux in über 20 %, der gemessenen Zeit (erste Stunde nach Nahrungsaufnahme), Nüchternreflux in über 4 %, der gemessenen Zeit.
4. Reflux während des Schlafens in über 20 %, der gemessenen Zeit (44).

Erst die Häufigkeit und die lange Dauer der Refluxperioden unterscheidet den Refluxkranken vom Gesunden. Die Häufigkeit des Refluxes wird durch Funktionsstörungen des gastrooesophagealen Verschlusses beeinflusst. Die Dauer wird unter anderem durch die Kontraktionsamplitude, Kontraktionsdauer und Fortpflanzungsgeschwindigkeit der peristaltischen Welle des Oesophagus bestimmt. Dies ist auch ein Maß für die Clearance der Speiseröhre. Die Fähigkeit, das Lumen des Oesophagus von einer definierten Menge sauren Inhaltes pro Zeiteinheit zu befreien. Einige Pharmaka, ursprünglich als Antiemetica entwickelt, haben eine günstige Wirkung auf die gastrooesophageale Refluxsymptomatik gezeigt:

1. Die direkten Parasympathomimetika Bethanechol, Carbachol und Methacholin (26, 69).
2. Metoclopramid, ein Procainamiderivat (85, 66).
3. Domperidon, ein Benzimidazolderivat (103).

Die beschleunigte Säureclearance der Speiseröhre ist eine dieser positiven Wirkungen.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß von Domperidon versus Metoclopramid versus Placebo auf die oesophageale Säureclearance beim gesunden Menschen im Rahmen einer Doppelblind-crossover-Studie zu untersuchen. Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie läuft die Säureclearance bei gesunden Menschen ohne Pharmakaeinfluß ab?
2. Zeigt sich ein Einfluß von Metoclopramid und Domperidon auf die Säureclearance beim Gesunden?
3. Welche Parameter der Peristaltik werden durch Metoclopramid und Domperidon verändert?
4. Treten Nebenwirkungen bei einer der Substanzen auf?
5. Welche Größen beeinflussen bei der Untersuchung das bei dieser Methode gewonnene Ergebnis?

2. Material und Methodik

Metoclopramid und Domperidon zeigten sich im Rahmen kontrollierter Studien als wirksam in der Behandlung des gastrooesophagealen Refluxes (s. 1.2). Mit dieser Studie soll geprüft werden, ob dieser Effekt bei gesunden Probanden mit einer gesteigerten Säurebelastung der Speiseröhre ebenso Gültigkeit hat. Methode und Untersuchungsablauf sind wie nach der Studie von Stanciu und Bennett (85).

2.1 Probanden

Die Untersuchung wurde doppelblind und crossover durchgeführt. Es nahmen insgesamt acht gesunde freiwillige Probanden an der Messung teil. Alle wurden auf mögliche Folgen und Risiken der Untersuchung hingewiesen. Das Alter bewegte sich zwischen 21 und 41 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre. Bei allen waren anamnestisch weder Beschwerden, die auf Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes hingewiesen hätten, noch Behandlungen wegen solcher bekannt. Bei jedem der Probanden wurde an zwei verschiedenen Tagen (Mindestabstand zwischen zwei Messungen 24 Stunden) simultan eine kontinuierliche PH-Messung und Perfusionsmanometrie dreißig Minuten vor Verabreichung und neunzig Minuten nach Verabreichung von Domperidon bzw. Metoclopramid vorgenommen. Vor jeder Messung wurde der PH-Wert des Magens registriert. Alle Probanden hatten zwölf Stunden vor der Untersuchung nichts gegessen und auf den Genuß von Nikotin, Alkohol und Kaffee verzichtet.

2.2 Aufbau der Perfusionsmanometrie

Der Aufbau der Meßapparatur bestand aus einem pneumatisch-hydraulischen Infusionssystem, einem von diesem System perfundierten Dreifachkatheter, den extrakorporalen Statham-Druckwandler (Transducer), der Verstärker- und Anzeigeeinheit und einem Rikadenki-Schreiber (Helicograph, Fa. Hellige). (Siehe Schema der Meßanordnung Seite 7)

2.2.1 Pneumatisch-hydraulisches Infusionssystem

Das pneumatisch-hydraulische Infusionssystem besteht aus einem mit Wasser gefüllten Vorratsgefäß mit kapillarer Ausflußöffnung und einer Preßluftflasche. Die Ausflußöffnung ist mit dem Katheter verbunden, in dessen Nebenschluß der Transducer liegt. Mit Hilfe der Preßluftflasche wird ein definierter Druck auf das

wassergefüllte Gefäß ausgeübt, sodaß über die Ausflußöffnung eine konstante Perfusion des Katheters von 0,6 ml/min gewährleistet ist.

2.2.2 Katheter

Der Katheter besteht aus drei miteinander verbundenen Kunststoffschläuchen, die jeweils am distalen Ende verschlossen sind. Der Innendurchmesser eines jeden beträgt 2 mm. Am ersten Schlauch befindet sich 5 cm oberhalb des verschlossenen Endes eine seitliche Austrittsöffnung von 1,2 mm Durchmesser. Die Öffnungen der anderen Schläuche sind im Abstand von 10 und 15 cm proximal des Katheterendes angeordnet, so daß eine gleichzeitige Druckübertragung an drei verschiedenen Öffnungen möglich ist. Durch Markierungen im 1-cm-Abstand an der Außenseite des Katheters kann man jederzeit den Abstand der einzelnen Öffnungen von der Zahnreihe ablesen. Die Kathetereinheit ist ca. 1 m lang. Während der Messung werden alle drei miteinander verbundenen Kunststoffschläuche getrennt, volumenkonstant und kontinuierlich mit 0,6 ml/min Aqua dest. perfundiert.

2.2.3 Der Statham-Druckwandler; Verstärker und Anzeigeeinheit

Jeder der drei Kunststoffschläuche des Katheters ist mit einem Druckmeßfühler des Statham-Druckwandlers verbunden, diese wiederum mit der Verstärker- und Anzeigeeinheit. So werden alle mechanischen Impulse am Druckfühler mit dem Druckwandler in elektrische überführt, anschließend verstärkt und angezeigt.

2.2.4 Mehrkanalschreiber

Die auf der Skala der Anzeigeeinheit ablesbaren Werte werden zusätzlich mit einem Mehrkanalschreiber registriert.

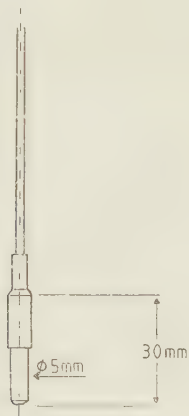
2.3 Aufbau der PH-Messung

Zur Simultanmessung des PH-Wertes im tubulären Oesophagus wurden eine PH-Glaselektrode, ein PH-Meter, ein Verstärker und ein Mehrkanalschreiber verwendet.

2.3.1 PH-Glaselektrode

Die PH-Messungen werden mit der Magensonde Typ 440 der Firma Ingold durchgeführt.

Technische Daten:

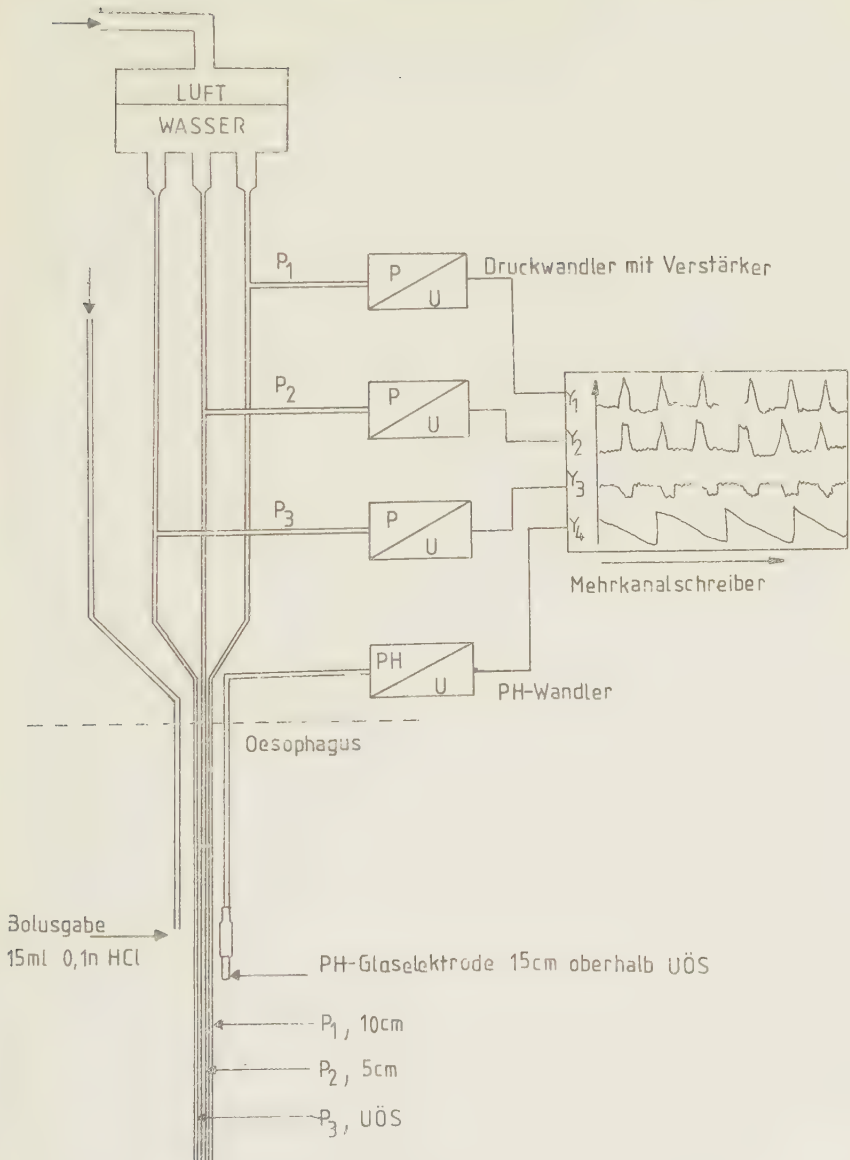


Membranwiderstand: 500–1000 M Ω
PH-Bereich: 0–11
Elektr. Innenwiderstand: ≤ 5 K Ω
Elektrolyt: Paste
Temperaturbereich: 0–70 °C

2.3.2 PH-Meßgerät

Die PH-Elektrode wird über ein Koaxialkabel mit dem PH-Meter Typ 643 der Firma Ingold verbunden. Der jeweilige PH-Wert kann am PH-Meter direkt abgelesen werden und wird zusätzlich über einen PH-Wandler und Mehrkanalschreiber zusammen mit den manometrischen Messungen registriert. (s. Schema der Meßanordnung Seite 7).

Schema der Meßkette



3. Methodik

Die Probanden wurden über den beabsichtigten Test aufgeklärt und ihr Einverständnis erfragt. Nach Einführung des Kathetersystems und der PH-Elektrode am sitzenden Probanden durch den Mund bis in den Magen, wurde der Magen-PH registriert. Zur Manometrie wurde die horizontale Rückenlage eingenommen, das Kathetersystem an das pneumatisch-hydraulische Infusionssystem angeschlossen und das System durchspült. Die Sondenlage wurde durch Registrierung der Druckschwankungen überprüft. Es mußten typische intraabdominelle, von der Atmung abhängige, gleichmäßige Druckkurven für alle drei Katheter zu sehen sein. Anschließend konnte der Katheter durch schrittweises manuelles Zurückziehen aus dem Magentundus in 0,5 cm Abständen so platziert werden, daß die distale Öffnung genau im UÖS, die mittlere 5 cm oberhalb des UÖS und die proximale Öffnung 10 cm oberhalb des UÖS lag. In dieser Position erfolgte die simultane Registrierung der Speiseröhrenperistaltik und des Schluckreflektorischen Verhaltens des UÖS. Die PH-Elektrode wurde ebenfalls aus dem Magenfundus zurückgezogen und 15 cm oberhalb des UÖS fixiert. Nun erfolgte die Gabe eines Bolus von 15 ml 0,1n HCl 20 cm oberhalb des UÖS durch einen zusätzlichen Katheter, der an der PH-Elektrode mitfixiert war. Hiermit wurde der intraluminalen PH auf 1,5 gesenkt (imitierte Refluxsituation). Gleichzeitig wurden 4 ml 0,9 % NaCl-Lösung als Placebo i.v. initiiert. Der Proband wurde aufgefordert, alle 30 Sekunden zu schlucken. Gezählt wurde die Anzahl der Schluckakte, die nötig waren, um den gesenkten intraluminalen PH-Wert von 1,5 auf 4 zu erhöhen. Diese Prüfung wurde bis zum Ablauf von 30 Minuten zweimal wiederholt (Placebophase). In der 30. Minute erfolgte randomisiert Gabe von jeweils 20 mg Domperidon oder Metoclopramid i.v.. Wiederum wurde ein 15 ml 0,1n HCl-Bolus gegeben, der Proband aufgefordert, alle 30 Sekunden zu schlucken, und die Anzahl der Schluckakte gezählt, die notwendig waren, um den PH-Wert von 1,5 wieder auf 4 zu erhöhen. Dies wurde maximal alle 10 Minuten über eine Zeitspanne von 90 Minuten wiederholt (Pharmakaphase). Nach einem Mindestabstand von 24 Stunden wurde die gleiche Untersuchung ebenfalls mit vorgeschalteter Placebophase mit dem Referenzpharmakon wiederholt. Sowohl in der Placebophase als auch in der Pharmakaphase wurden die Kontraktionsamplituden und Kontraktionsdauern der Schluckakte über die Perfusionsmanometrie automatisch mitregistriert. Ausgewertet wurden:

1. Die Anzahl der Schluckakte (alle 30 Sekunden ein willkürlicher Schluckakt), die vom Probanden benötigt wurden, um einen intraluminalen PH-Wert von 4 zu erreichen, nachdem er zuvor durch Gabe eines verdünnten HCl-Bolus auf 1,5 gesenkt worden war (Säureclearance des Oesophagus). Die graphische Darstellung der Schluckakte pro Zeiteinheit wird gezeigt auf Seite 11, 12.
2. Die Kontraktionsamplituden (intraluminale Drücke) des Oesophagus bei jedem willkürlichen Schluckakt (alle 30 Sekunden). Die Kontraktionsamplituden wurden aus dem Kurvenbild des Perfusionsmanometers abgelesen. Jeweils 10 Werte, die pro 5-Minuten-Intervall anfielen, wurden arithmetisch gemittelt. Die zueinander gehörenden Intervalle der einzelnen Probanden wurden ebenfalls arithmetisch gemittelt, daraus die Standardabweichung und die SEM-Werte errechnet. (S. Tabelle Kontraktionsamplituden von Wirkstoff Domperidon und Wirkstoff Metoclopramid Seite 13, 14).
3. Die Kontraktionsdauer des Oesophagus bei jedem willkürlichen Schluckakt (alle 30 Sekunden). Berechnung und graphische Darstellung erfolgte wie bei Punkt 2.

4. Ergebnisse

4.1 Schluckakte in der Placebophase

Während der Placebophase wurden durchschnittlich $8 \pm 2,1$ SEM Schluckakte benötigt, um den intraluminalen PH-Wert auf 4 zu heben, nachdem er zuvor durch einen Bolus von 15 ml 0,1n HCl auf 1,5 gesenkt worden war. Die individuelle Schwankungsbreite reichte von 3–20 benötigten Schluckakte, ausgenommen Proband Nr. 5 mit 47 Schluckakten.

4.2 Schluckakte in der Pharmakaphase

In der anschließenden Pharmakaphase wurden nach Gabe von Metoclopramid durchschnittlich $10,7 \pm 2,4$ SEM Schluckakte, nach Gabe von Domperidon $12,9 \pm 5,7$ SEM Schluckakte, benötigt. Es konnte keine signifikante Änderung der Säureclearance insgesamt beobachtet werden. Es zeigte sich eine allmähliche Verschlechterung der Säureclearance von der Placebophase ausgehend bis weit in die Pharmakaphase hinein, die sich zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Wirkstoffphase wieder auf den Ausgangswert einpendelte.

Proband Nr. 5 (bis 64 Schluckakte) zeigte wie zuvor in der Placebophase so auch in der Wirkstoffphase weit über dem Durchschnitt (3–35 Schluckakte) liegende Werte.

4.3 Kontraktionsamplituden

Die Kontraktionsamplituden steigerten sich nach Gabe von Metoclopramid signifikant von $58,5 \pm 10,2$ auf $80,7 \pm 9,1$ mm Hg SEM ($p < 0,01$). (S. graphische Darstellung auf Seite 17). Nach Gabe von Domperidon wurde keine signifikante Steigerung festgestellt. Bei Proband Nr. 4 wurden nach Gabe von Metoclopramid (20 mg i.v.) Kontraktionsamplituden bis zu 225 mm Hg gemessen. Normalerweise betragen Höchstdrucke im distalen Oesophagus ca. 100 mm Hg (50, 97).

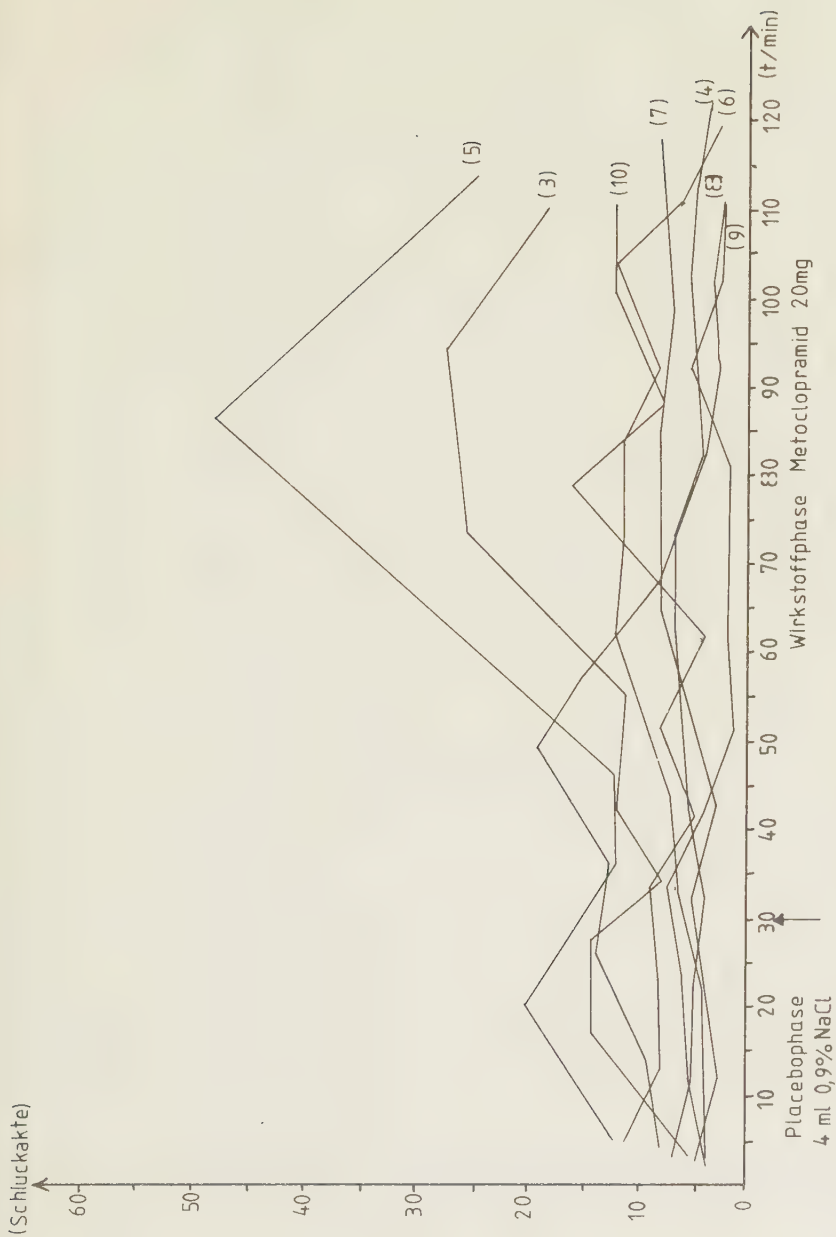
4.4 Kontraktionsdauer

Die Kontraktionsdauer wurde weder nach Metoclopramid noch nach Domperidon signifikant gesteigert (s. Tabellen Kontraktionsdauer von Wirkstoff Domperidon und Metoclopramid auf Seite 15, 16 und graphische Darstellung auf Seite 17). Bei Proband Nr. 4 wurden sehr hohe Kontraktionsdauern von bis zu 34 Sekunden nach Gabe von Metoclopramid (20 mg i.v.) festgestellt. Nach Code und Schlegel liegt die Kontraktionsdauer im tubulären Oesophagus bei ca. 2–4 Sekunden, wird aber nach distal signifikant länger (9). Die bei dieser Untersuchung 10 cm oberhalb des UÖS während der Pharmakaphase gemessenen Werte lagen im Durchschnitt bei 9 Sekunden.

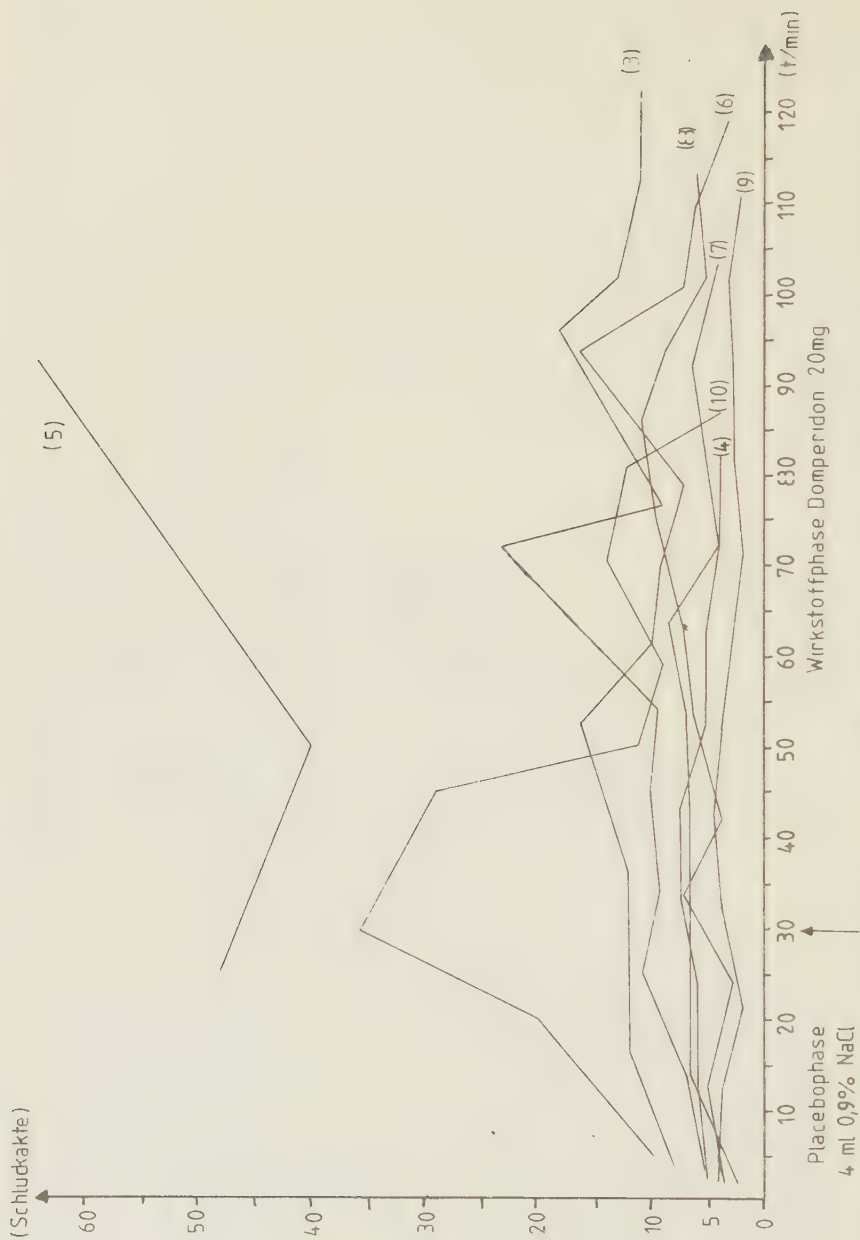
4.5 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung konnte bei einem Probanden nach Metoclopramid (20 mg i.v.) Ruhelosigkeit beobachtet werden. Alle anderen Probanden zeigten weder nach Metoclopramid noch nach Domperidon Nebenwirkungen. Auch Proband Nr. 4 fühlte sich subjektiv nicht beeinträchtigt.

Die einzelnen Werte der Kontraktionsamplituden für Metoclopramid und Domperidon und die statistische Berechnung sind in Tabelle I und II Seite 13, 14 aufgeführt. Analoges gilt für die Kontraktionsdauern auf Tabelle III und IV Seite 15, 16. Ein Beispiel für den Kurvenverlauf während der Schluckakte mit pH-Veränderungen auf dem Mehrkanalschreiber sind auf Seite 18 aufgeführt.



Anzahl der Schluckakte, die die Probanden benötigen, um den vorher auf 1,5 gesenkten PH wieder auf 4 zu erhöhen während der Untersuchungszeit von 120 Minuten.



Anzahl der Schluckakte, die die Probanden benötigten, um den vorher auf 1,5 gesenkten PH wieder auf 4 zu erhöhen während der Untersuchungszeit von 120 Minuten.

$\bar{x}_{\text{pro 5 min interval}}$	$\bar{x}$ 5	$\bar{x}$ 10	$\bar{x}$ 15	$\bar{x}$ 20	$\bar{x}$ 25	$\bar{x}$ 30	$\bar{x}$ 35	$\bar{x}$ 40	$\bar{x}$ 45	$\bar{x}$ 50	$\bar{x}$ 55	$\bar{x}$ 60	$\bar{x}$ 65	$\bar{x}$ 70	$\bar{x}$ 75	$\bar{x}$ 80	$\bar{x}$ 85	$\bar{x}$ 90	$\bar{x}$ 95	$\bar{x}$ 100	$\bar{x}$ 105	$\bar{x}$ 110	$\bar{x}$ 115	$\bar{x}$ 120
Proband 6	34	36	53	44	49	75	54	37	37	31	33	33	30	31	29	283	29	27	24	23	26	23	22	23
Proband 3	54	46	51	30	37	39	54	53	65	47	49	49	55	583	60	40	483	47	47	40	45	59	50	62
Proband 5	34	39	383	42	43	37	33	45	36	41	51	39	30	35	32	383	37	47	32	26	383	42	40	32
Proband 9	32	283	30	22	29	29	29	27	25	22	16	31	23	22	35	23	31	27	29	26	37	26	49	27
Proband 10	57	483	50	54	49	37	53	47	37	53	41	61	41	39	383	46	46	45						
Proband 7	830	72	92	92	100	104	99	113	77	109	113	114	75	94	99	95	983	63	67	71	830	75	836	65
Proband 4	830	97	62	73	113	839	983	122	983	113	839	830	107	71	119	121	8383							
Proband 83	71	62	73	76	75	983	92	1083	99	837	91	101	8383	8383	837	59	111	112	839	91	92	983	835	90
$\bar{x}$																								
SD	55	54	56	54	62	62	64	69	59	63	60	64	56	55	62	56	61	53	483	46	53	54	55	50
SEM	20	23	20	24	31	32	29	383	30	35	33	32	31	27	35	34	33	29	25	283	27	29	25	27
	7,2	83	7	83,6	11	11,5	102	13,6	10,5	12,5	11,9	11	109	9,7	12,4	122	11,6	11	10,4	11,6	10,83	12	10,4	10,9

Tab. I Kontraktionsamplituden von Wirkstoff Domperidon gemessen in mm Hg

[illegible]

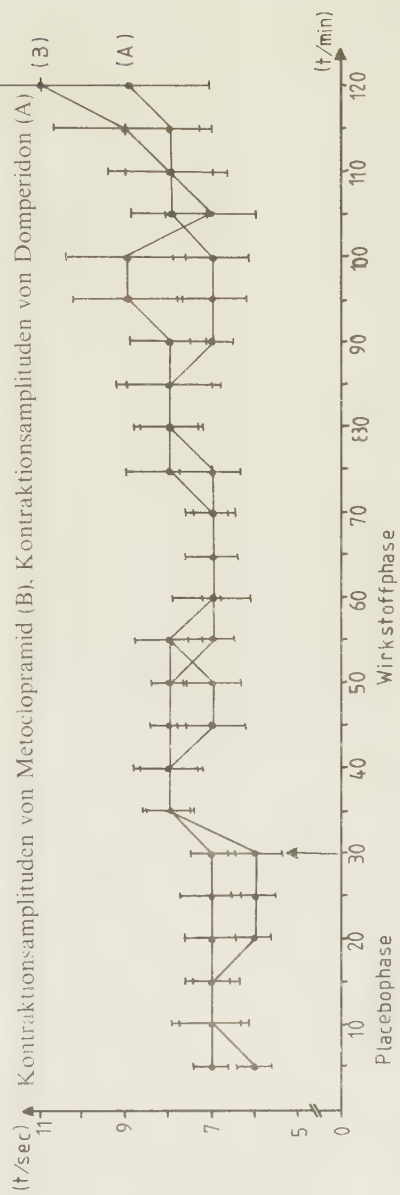
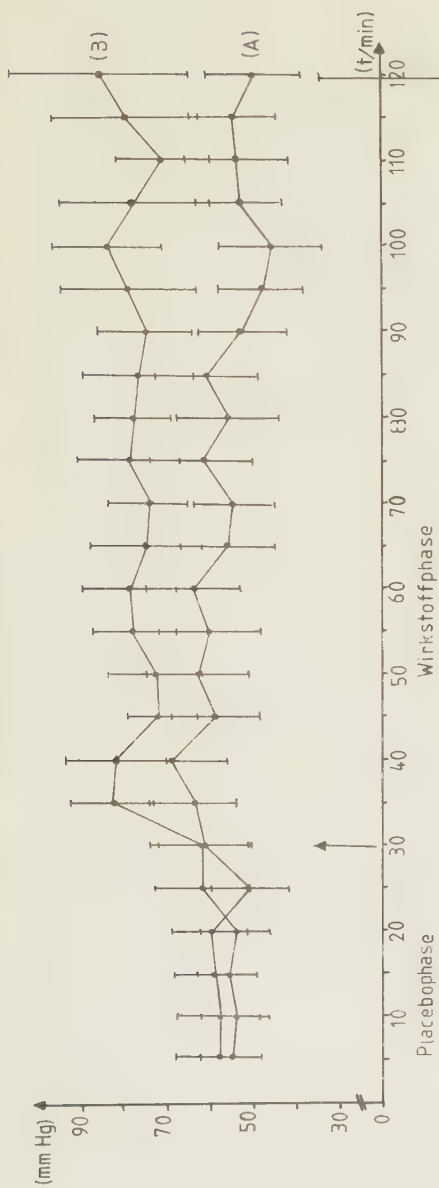
Tab. II Kontraktionsamplituden von Wirkstoff Metoclopramid gemessen in mm Hg

$\bar{x}$ pro 5 min Intervall	$\bar{x}$ 5	$\bar{x}$ 10	$\bar{x}$ 15	$\bar{x}$ 20	$\bar{x}$ 25	$\bar{x}$ 30	$\bar{x}$ 35	$\bar{x}$ 40	$\bar{x}$ 45	$\bar{x}$ 50	$\bar{x}$ 55	$\bar{x}$ 60	$\bar{x}$ 65	$\bar{x}$ 70	$\bar{x}$ 75	$\bar{x}$ 80	$\bar{x}$ 85	$\bar{x}$ 90	$\bar{x}$ 95	$\bar{x}$ 100	$\bar{x}$ 105	$\bar{x}$ 110	$\bar{x}$ 115	$\bar{x}$ 120	
Proband 6	7	{}	6	7	{}	7	{}	{}	{}	6	7	{}	7	{}	7	{}	{}	{}	9	9	9	11	10	11	20
Proband 3	9	10	11	10	11	10	11	12	11	11	13	13	10	10	10	12	15	9	10	11	9	11	11	11	11
Proband 5	7	7	6	6	6	6	{}	{}	{}	{}	{}	{}	7	{}	7	{}	{}	{}	7	6	5	5	6	5	5
Proband 9	5	4	5	5	5	6	6	5	5	7	5	4	6	5	5	5	5	5	5	5	6	4	5	5	5
Proband 10	6	5	5	5	5	5	5	4	4	5	5	6	5	5	5	6	6	7							
Proband 7	{}	6	{}	{}	7	6	7	7	{}	6	{}	7	7	7	6	7	7	7	7	6	6	7	6	6	6
Proband 4	{}	{}	{}	{}	7	7	{}	{}	9	9	{}	7	10	6	10	{}	9								
Proband {}	6	6	6	5	7	7	7	{}	6	{}	7	6	6	7	7	6	{}	{}	7	7	6	{}	{}	7	7
$\bar{x}$																									
SD																									
	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	3	3	2	2	2	2	3	1	2	2	2	3	3	3	6
SEM																									
	0,4	0,7	0,7	0,6	0,7	0,5	0,6	0,{}	0,{}	0,7	0,{}	0,9	0,6	0,6	0,7	0,{}	1	0,5	0,{}	0,9	0,9	1	1	1	2

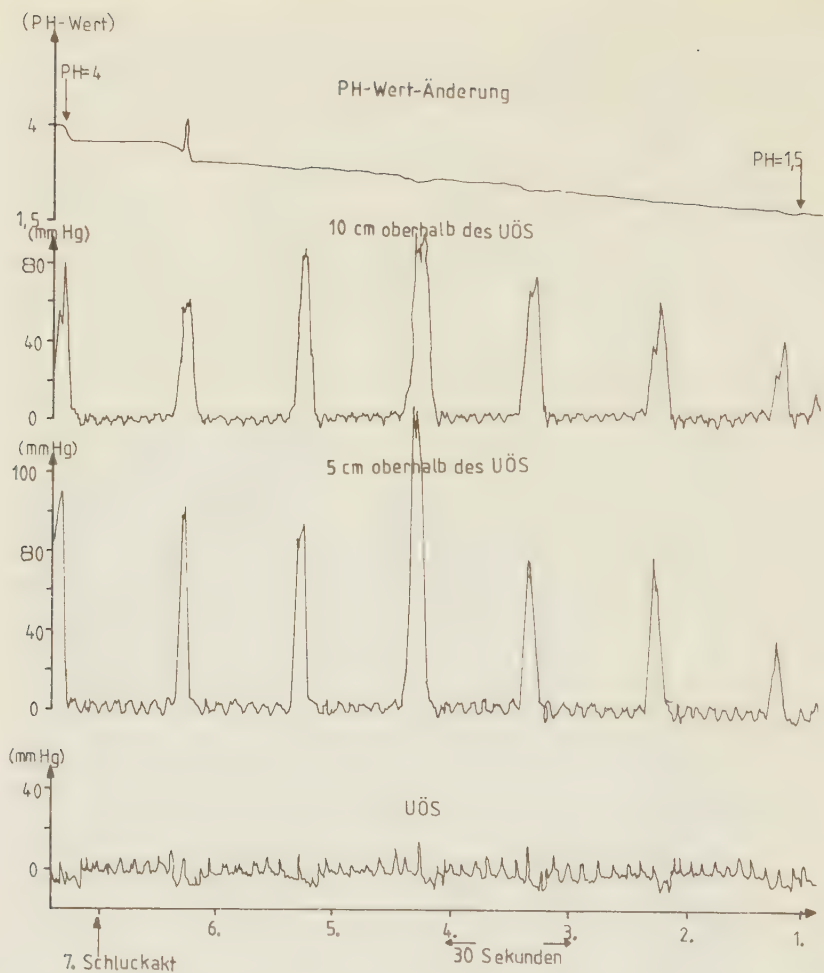
Tab. III Kontraktionsdauer von Wirkstoff Domperidon gemessen in Sekunden

x pro 5min Intervall	$\bar{x}$ 5	$\bar{x}$ 10	$\bar{x}$ 15	$\bar{x}$ 20	$\bar{x}$ 25	$\bar{x}$ 30	$\bar{x}$ 35	$\bar{x}$ 40	$\bar{x}$ 45	$\bar{x}$ 50	$\bar{x}$ 55	$\bar{x}$ 60	$\bar{x}$ 65	$\bar{x}$ 70	$\bar{x}$ 75	$\bar{x}$ 80	$\bar{x}$ 85	$\bar{x}$ 90	$\bar{x}$ 95	$\bar{x}$ 100	$\bar{x}$ 105	$\bar{x}$ 110	$\bar{x}$ 115	$\bar{x}$ 120	
Proband 6	6	10	6	7	6	6	10	11	8	6	7	7	7	7	7	8	9	7	9	11	17	10	15	16	16
Proband 3	7	7	9	7	9	8	9	10	8	8	9	9	7	7	7	8	7	6	8	7	7	7	8	7	8
Proband 5	4	4	5	5	5	5	6	5	6	7	7	7	7	7	6	5	6	6	6	6	5	3	4	5	4
Proband 9	6	8	7	6	6	6	8	7	10	8	7	8	7	7	9	7	12	7	12	8	12	7	13	7	7
Proband 10	6	6	7	6	5	3	7	7	8	6	5	6	5	6	6	7	7	6	5	7	6	5	5	6	5
Proband 7	7	6	6	5	5	5	8	7	7	8	8	7	7	7	8	8	7	8	8	7	7	6	6	7	7
Proband 4	7	10	7	8	8	8	10	9	9	9	10	7	11	8	14	10	16	11	17	11	12	8	17	34	34
Proband 8	6	6	7	7	7	6	7	8	8	8	7	8	8	7	8	7	8	8	8	7	7	8	7	8	6
$\bar{x}$																									
$\bar{SD}$	6	7	7	6	6	6	8	8	8	8	7	7	7	7	8	8	8	8	8	9	9	7	8	9	9
SEM	1	2	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	1	3	2	3	2	3	4	3	4	5	10	10
	0,4	0,9	0,4	0,4	0,5	0,6	0,5	0,7	0,4	0,4	0,5	0,2	0,6	0,4	1	0,7	1,2	0,9	1,3	1,4	1	1,4	1,7	4	4

Tab. IV Kontraktionsdauer von Wirkstoff Metoclopramid gemessen in Sekunden



Kontraktionsamplituden von Metoclopramid (B), Kontraktionsamplituden von Domperidon (A)



Aufzeichnung des Mehrkanalschreibers am Beispiel von Proband Nr. 4 während der Placebophase

5. Diskussion

5.1 Die Refluxkrankheit und ihre Pathogenese

Unter einem gastrooesophagealen Reflux versteht man das Einströmen von Magen- und Dünndarminhalt in die Speiseröhre. Dieser Reflux kann beim Aufstoßen, Erbrechen oder extremen unphysiologischen Manipulationen, wie z. B. extreme Bauchkompression, auftreten. Der gastrooesophageale Verschlußmechanismus muß dabei nicht inkompetent sein. Pathologisch ist der Reflux erst, wenn eine Funktionsstörung des gastrooesophagealen Verschlußmechanismus und oder eine Motilitätsstörung des Oesophagus vorliegt. Dann ist ein Reflux unter physiologischen Manipulationen wie Bücken, Bauchlage, Preßversuch, milde Bauchkompression, gehäuft auslösbar. Hierbei wird der Oesophagus durch den verlängerten und gehäuften Kontakt mit den Verdauungssäften des oberen Magen-Darm-Traktes geschädigt und gibt zu Beschwerden Anlaß, wie epigastrische Schmerzen, retrosternales Brennen und retrosternalen Schmerz. Zu den Faktoren, die für den gastrooesophagealen Reflux verantwortlich zeichnen, zählt einmal eine Veränderung des Druckes im UÖS. So scheint für eine ausreichende Verschlußfunktion sowohl der Ruhedruck als auch die Sphinkterdrucksteigerung bei intraabdomineller Druckerhöhung entscheidend zu sein (19, 31). Bei Refluxkranken ist die Antwort des UÖS-Druckes im Sinne einer Erhöhung auf diese Drucksteigerung im Abdomen vermindert (2, 28). Oster et al. maßen bei 66 Patienten mit Refluxoesophagitis einen UÖSP von 19,5 mm Hg, während sich bei einem gesunden Kontrollkollektiv von 15 Personen ein UÖSP von 35 mm Hg ergab (72). Auch Funch-Jensen et al. stellten einen Zusammenhang zwischen niedrigem UÖSP und Reflux fest. Sie fanden in liegender Position und während der Nahrungsaufnahme bei Refluxkranken signifikant niedrigere UÖSP im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe (30). Teichmann und Pflücke zeigten dagegen in ihrer Studie, daß das Verhalten des Sphinkterdruckes allein keine Voraussage über den gastrooesophagealen Reflux gestattet (88).

Ist die Refluxkrankheit durch eine Inkompetenz des UÖS ausgelöst, erhebt sich die Frage nach der Genese dieser Störung. Ist die UÖS-Insuffizienz Ursache oder Folge des Magensaftrefluxes? So stellte Kaye (1979) einen direkten signifikanten Zusammenhang zwischen dem UÖSP und dem PH-Wert des Antrums fest (56). Auch Untersuchungen von Waterfall et al. zeigten einen Abfall des UÖSP nach Säureperfusion in den distalen Oesophagus, der durch Säureneutralisation wieder rückgängig gemacht werden konnte (100). Eine andere Möglichkeit für

Reflux sieht Siewert et al. in der Fehlregulierung des Tonus des UÖS (83) oder Grossmann in einer myogenen Ursache (35).

Die Hiatushernie ist ein weiterer Faktor, der als Ursache des gastrooesophagealen Refluxes diskutiert wird. In der Tat wird eine manifeste Refluxkrankheit in der Klinik nur selten ohne begleitende Hiatushernie beobachtet. Auf der anderen Seite ist Reflux auch bei der Hiatushernie ein seltenes Ereignis (82). Zahlreiche Autoren konnten nachweisen, daß eine sichere Refluxverhütung auch bei Hiatushernie möglich ist (11, 12, 25, 40, 42, 62, 74, 78, 87). So scheint ein Zusammenhang zwischen Hiatushernie und Reflux fraglich, da in erster Linie der UÖS für die Verschlufunktion der Kardia verantwortlich ist (13).

Kommt es zu einem gastrooesophagealen Reflux, so ist von großer Bedeutung, inwieweit und in welcher Zeit das Regurgitat wieder in den Magen zurückbefördert wird. Dieser Vorgang, als Säureclearance der Speiseröhre bezeichnet, hängt von der Motilität des Oesophagus ab – Säurereflux wird nur von peristaltischen Kontraktionen beseitigt, nicht peristaltische Kontraktionen sind ineffektiv (24, 57). Faktoren der Motilität sind Kontraktionsdauer, Kontraktionsamplitude und Fortpflanzungsgeschwindigkeit der peristaltischen Welle der oesophagealen Ringmuskelschicht. Der normale Bewegungsablauf der Peristaltik wird vom intraluminalen PH-Wert und der Temperatur der aufgenommenen Nahrung beeinflusst, sowie von der Tatsache, ob trocken oder naß geschluckt wird: Infundiert man Gesunden Flüssigkeit mit absteigendem PH (7–2) in den tubulären Oesophagus, wird eine sekundäre Peristaltik ausgelöst. Hierunter versteht man proximal vom Speise- oder Flüssigkeitsbolus auftretende peristaltische Kontraktionen. Ihre Progressionsgeschwindigkeit und die Mechanismen, die eine geordnete Progression gewährleisten, sind dieselben wie für die primäre Peristaltik (27, 51, 55). Je niedriger der PH, desto weniger Flüssigkeit wird benötigt, um eine sekundäre Peristaltik auszulösen (15). Dieser verstärkte Selbstreinigungsmechanismus scheint bei Refluxkranken außer Funktion zu sein. Dies zeigen Messungen von Corazzari bei Refluxkranken, die nach Verabreichung eines sauren Bolus in den tubulären Oesophagus nicht mit vermehrter sekundärer Peristaltik oder tertiären Kontraktionen reagierten (14). Tertiäre Kontraktionen werden als Kontraktionen definiert, die simultan in verschiedenen Höhen des tubulären Oesophagus auftreten. Während des Ablaufs einer primären Peristaltik im oberen, quergestreiften Oesophagus treten die tertiären Kontraktionen im distalen, glattmuskulären Anteil der Speiseröhre auf (43). Den Temperatureinfluß stellten Winship et al. an elf jungen gesunden Probanden dar (109): Kaltes Wasser verlangsamt die Peristaltik oder hebt sie auf, verlängert die Kontraktionswelle im distalen Oesophagus und produziert

eine verzögerte aber verlängerte Relaxation des UÖS. Heißes Wasser dagegen beschleunigt die Peristaltik. Dies manifestiert sich in hoher Fortpflanzungsgeschwindigkeit, kürzerer Kontraktionsdauer, kürzerer Relaxation des UÖS und niedrigerer Kontraktionsamplitude des UÖS.

Eine vergleichende Studie der primären oesophagealen Peristaltik unmittelbar nach Bolusgabe gegenüber Trockenschlucken wurde von Dodds et al. (1973) durchgeführt: In der distalen Hälfte des Oesophagus folgte einer Bolusgabe eine signifikant größere Kontraktionsamplitude und -dauer, eine langsamere Fortpflanzungsgeschwindigkeit und eine längere Relaxationsdauer des UÖS gegenüber Trockenschlucken (22). Kjellen und Tibbling bestätigten indirekt dieses Ergebnis. Ihre Probanden benötigten während eines Säureclearancetestes erheblich weniger Schluckakte nach Bolusgabe, als beim Trockenschlucken, um den Ausgangs-PH zu erreichen (57). Alle drei Arbeiten, Winship et al., Dodds, Kjellen und Tibbling, gehen von einem gesunden Kollektiv aus. Es wäre sicher von Interesse, zu untersuchen, ob ein ähnliches Motilitätsverhalten auch bei Refluxkranken besteht.

Die oben besprochene Motilität, verbunden mit den Faktoren, die sie beeinflussen, scheint nur einer der Mechanismen zu sein, die den Reflux mit saurem PH beseitigen. Volumenclearance erfolgt nämlich nach Helm et al. in 80 bis 90 %, bereits nach weniger als 20 Sekunden durch primäre und sekundäre Peristaltik, während der PH-Wert erst 20 bis 200 Sekunden später auf seinen Ausgangswert von 5 zurückkehrt (45). Nach anfänglicher Volumenclearance durch ein bis zwei peristaltische Wellen verbleibt ein restlicher Säurefilm auf der Mucosa des Oesophagus, der den niedrigen PH-Wert aufrecht erhalten kann. Dieses erst kürzlich beschriebene Phänomen müßte bei künftigen Studien berücksichtigt werden, denn damit wird ein Vergleich von Pharmakastudien, deren Ergebnisse mit Hilfe von Säureclearance-Untersuchungen gewonnen wurden, zumindest fraglich. Ein Pharmakon kann durchaus beschleunigte Volumenclearance bewirken, sie ist jedoch durch den verbleibenden Säurefilm mit der PH-Metrie nur ungenau meßbar. Bei der Neutralisation dieses Säurefilms scheint der Speichel als Säurepuffer eine große Rolle zu spielen. Helm et al. untersuchten den Speichel auf seine Säureneutralisationskapazität und stellten fest, daß $7,0 \pm 0,4$ SEM ml Speichel zur Neutralisation von 1 ml 0.1n HCl auf PH 4 benötigt werden (46). Die Säureclearance vervierfacht sich nach oraler Aspiration des Speichels. Im Gegensatz dazu halbiert sich die Säureclearancezeit nach Stimulierung des Speichelflusses (47). Durch diese Tatsache könnten möglicherweise auch alle Meßergebnisse, die durch intraluminalen Glaselektroden gewonnen werden (wie

auch in dieser Arbeit) beeinflußt werden: Die intraluminale Glaselektrode stimuliert den Speichelfluß und verkürzt damit die Säureclearancezeiten. Auch Genußgifte und unterschiedliche Körperpositionen spielen bei der Säureclearance der Speiseröhre eine Rolle. So stellten Kjellen und Tibbling im Säureclearancetest ein signifikantes Anwachsen der Schluckakte, die benötigt werden, um den intraluminalen PH wieder auf 5 zu heben, in head-down-position, nach Alkoholgenuß und Nikotingenuß fest (57). Head-down-position wurde als 15° Senkung des Bettes aus der Horizontalen definiert. Die Schwerkraft könnte hier eine vermehrte Peristaltikarbeit erfordern. Der Nikotineinfluß wurde schon einmal als kurzfristige Tonusschwäche des UÖS beschrieben (18). Die Verminderung der Säureclearancekapazität kann hiermit allerdings nicht erklärt werden. Eine Tonusschwäche des UÖS müßte eher eine beschleunigte Entleerung des Oesophagus ermöglichen. Nikotin könnte aber die Peristaltik der Ringmuskelschicht des Oesophagus und die Speichelproduktion beeinflussen. Auch der Einfluß von Alkohol auf die Säureclearancezeit ist noch nicht geklärt.

5.2 Diagnostische Methoden

In der Diagnostik der Refluxkrankheit sind etliche Funktionstests entwickelt worden, die die zum pathologischen gastrooesophagealen Reflux führenden Funktionsstörungen möglichst quantitativ erfassen sollen. Fast alle Verfahren können den Reflux entweder nur indirekt durch Röntgen, Isotopen oder Manometrie nachweisen oder dessen Folgen durch die Endoskopie, Radiologie und Manometrie erfassen. Einzig die PH-Metrie liefert den direkten Nachweis des gastrooesophagealen Refluxes. Hierbei ist die Kurzzeit-PH-Metrie wesentlich unzuverlässiger als die Langzeit-PH-Metrie: Die Patienten müssen nach Einbringen einer PH-Glaselektrode in den distalen Oesophagus in Rückenlage, linker Seitenlage und Kopftieflage vor und nach Instillation von 300 ml 0,1n HCl in den Magen verschiedene Provokationsmanöver ausführen, wie Valsalva-Manöver und Müller-Test (Säurerefluxtest). Die Langzeit-PH-Metrie dagegen wird über 12 oder 24 Stunden durchgeführt, und bindet den Patienten durch eine neue PH-Meßvorrichtung nicht mehr an den Meßplatz (84, 61). Hierdurch kann Häufigkeit und Dauer des Refluxes unter weitgehend physiologischen Bedingungen direkt gemessen werden.

Mit der Manometrie können die Verschlufsfunktionen des UÖS und Veränderungen der oesophagealen Motilität quantitativ erfaßt werden (29, 93, 101, 5). Hierbei ist das pneumatisch-hydraulische Infusionssystem als Drucküberträger

von Vorteil: Der Transport von fester und flüssiger Nahrung durch den Oesophagus verläuft rasch (ca. 8 Sekunden), und die Entleerung ist dabei vollständig, so daß der normale Oesophagus im Ruhezustand praktisch leer ist. Die Speiseröhre ist kollabiert, das Lumen stellt einen virtuellen Raum dar. Diese Tatsache ermöglicht eine direkte intraluminal Druckübertragung über ein mit Aqua dest. perfundierten Katheter, dessen Austrittsöffnungen direkt mit der Oesophaguswand Kontakt haben. Die zu erwartenden Druckänderungen im tubulären Anteil des Oesophagus während des Schluckaktes betragen nach Arbeiten von Code bis zu 150 mm Hg und eine Anstiegsgeschwindigkeit von 120 mm Hg/0,6 sec. (8). Um daher eine ausreichend hohe und zeitgerechte Druckeinstellung im Katheter zu ermöglichen, ist eine Perfusionspumpe Voraussetzung, die praktisch momentan alle intraluminal auftretenden Drucke überwinden kann. Die Perfusionspumpe darf keine nennenswerte zusätzliche Compliance (Maß für die Dehnbarkeit eines Systems) aufweisen, und muß Drucke bis zu 200 mm Hg schnell aufbauen können. Ebenso benötigt man hohe Perfusionsgeschwindigkeiten, die aber nach oben limitiert sind, da das ausströmende Wasser die Oesophagusmotilität beeinflusst (22, 112, 1). Diese Schwierigkeiten mit der Pumpen-Compliance und hohem Perfusionsvolumen kann man mit dem von Dodds et al. (23) und Arndorfer et al. (1) gemeinsam entwickelten pneumatisch-hydraulischen Infusionssystem umgehen, das bei geringer Perfusionsrate (0,6 ml/min) quantitative Messungen nicht nur im UÖS, sondern auch im tubulären Oesophagus ermöglicht. Hier wird die Pumpe durch eine Preßluftflasche ersetzt, die einen definierten Druck auf ein mit Aqua dest. gefülltes Vorratsgefäß mit kapillarer Ausflußöffnung ausübt. Durch den hohen Druck im Vorratsgefäß vor der Kapillare kommt es bei Druckerhöhungen im Katheter (Oesophagus) nicht zu einem Rückstrom von Flüssigkeit, es liegt keine störende Compliance vor.

Die klinische Validität der Manometrie hängt von einer exakten Standardisierung der Methodik ab. So finden sich signifikante Unterschiede der Meßwerte in Abhängigkeit von der Sensorposition im OÖS, von der Körperposition (Sitzen, Liegen) und von der Art der Schluckakteinleitung (trocken, naß) (105).

Die Endoskopie zeigt erst die Folgen des Refluxes – die Oesophagitis. Da das therapeutische Vorgehen vom Grad der Oesophagitis abhängt, kommt dieser Untersuchung große Bedeutung zu (106). Zwischen den Ergebnissen der Endoskopie und denen der PH-Metrie besteht keine signifikante Korrelation. So zeigten Messungen von Irvin bei Patienten mit durch Endoskopie erwiesener Oesophagitis keine dementsprechende Refluxsymptomatik in der PH-Metrie (54). Trotzdem spielt die PH-Metrie eine entscheidende Rolle bei der Diagnose

von an gastrooesophagealem Reflux Erkrankten, die keine endoskopischen Zeichen einer Oesophagitis haben. Negative PH-Metriem schließen allerdings die Diagnose des symptomatischen Refluxes nicht aus (54):

Der röntgenologische Refluxnachweis hängt nicht nur von den pathologischen Gegebenheiten ab, sondern auch von der Untersuchungstechnik. Stehend untersucht wird auch bei pathologischen Befunden kaum Reflux zu erkennen sein, während in Bauch- und Kopftieflage mit eventuell zusätzlicher Bauchkompression auch Gesunde möglicherweise Reflux zeigen. Eine Standardisierung ist hier dringend notwendig, um vergleichende Aussagen treffen zu können.

Auch szintigraphisch läßt sich Reflux darstellen. Diese Methode erschwert allerdings die Unterscheidung zwischen asymptomatischem und symptomatischem Reflux durch ihre hohe Empfindlichkeit: Messungen von Marion et al. ergaben bei einer gesunden Kontrollgruppe in 14 %, ohne und in 28 %, mit Bauchkompression einen Reflux. Die PH-Metrie zeigt in beiden Fällen keinen Reflux. Patienten mit bekannter Refluxsymptomatik lieferten dagegen bei beiden Meßmethoden fast gleiche Ergebnisse (65). Auch Menin et al. konnten einen ähnlich zuverlässigen szintigraphischen Nachweis von Reflux bei Erkrankten führen (68). Eine modifizierte Technik kann vielleicht dieselbe Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Speiseröhrengesunden und -kranken liefern.

Der Säureclearancetest erbringt den Nachweis gestörter Oesophagusselbstreinigung. Die Ausführung ist unter Punkt 3 beschrieben. Gesunde benötigen in der Regel nach eigenen Untersuchungsergebnissen in liegender Position zwischen 2 bis 20 Schluckakte, um den Oesophagus von 15 ml 0.1n HCl zu befreien. Die Reinigung des Oesophagus Refluxkranker erfordert sehr viel mehr Schluckakte (107). Bei dieser Methode ergibt sich eine Fehlerquote von etwa einem Fünftel falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse (5). Die individuell verschiedene Speichelproduktion könnte die Neutralisationszeit beeinflussen. Auch sollen nach Kappeler (unveröffentlichte Ergebnisse) Patienten ohne Speiseröhrenerkrankung, z. B. solche mit Angina pectoris, ebenfalls abnorme Säureclearancezeiten haben (5). Wie hoch die Empfindlichkeit des Säureclearancetestes für Funktionsstörungen des Oesophagus auf der anderen Seite ist, zeigt sich besonders bei der Diagnose der progressiven systemischen Sklerodermie. Bei Patienten mit dieser Erkrankung konnte weder eine Störung der peristaltischen Aktivität noch des UÖS festgestellt werden, die Säureclearancezeit dagegen war pathologisch (58).

Der Säure-Perfusionstest nach Bernstein zeigt ebenfalls eine sehr enge Korrelation zwischen histologischer Absicherung der Oesophagitis und Symptomen des gastrooesophagealen Refluxes (79): Am sitzenden Patienten wird über einen

Katheter physiologische Kochsalzlosung mit einer Geschwindigkeit von 120 Tropfen pro Minute für 15 Minuten in den tubulären Oesophagus instilliert. Anschließend wird ohne Wissen des Patienten die Lösung in eine 0,1 normale HCl-Lösung gewechselt. Der Test ist positiv, wenn hierauf retrosternale Schmerzen auftreten.

5.3 Medikamentöse Therapie

Die nervale Versorgung des tubulären Oesophagus und des UÖS erfolgt sympathisch und parasympathisch, wobei letztere zu überwiegen scheint (79). Auf dieser Tatsache beruht die medikamentöse Therapie mit direkten (z. B. Bethanechol) und indirekten Cholinergica (z. B. Neostigmin). Zu den klinisch verwendeten Parasympathomimetica zählen Bethanechol, Carbachol und Methacholin. Alle drei wirken im Vergleich zu Acetylcholin selektiv auf die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes (104). Wegen seiner muscarinartigen Wirkung an der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes und seiner geringen kardiovaskulären Nebenwirkung ist Bethanechol am besten für die Therapie der Refluxkrankheit geeignet (104). Miller et al. untersuchten den Effekt von Bethanechol (5 mg s. c.) auf den gastrooesophagealen Reflux und den UÖSP bei 27 Patienten und den Einfluß auf die Säureclearance bei 7 Patienten mit symptomatischer Oesophagitis. Intraluminale PH-Metrie vor Gabe von Bethanechol demonstrierte freie oder stressinduzierte Refluxepisoden bei 18 von den 27 Patienten: Nach Gabe von Bethanechol wurde

1. der UÖSP signifikant gesteigert
2. der gastrooesophageale Reflux vermindert oder beendet
3. verkürzten sich die Säureclearancezeiten signifikant (69).

Bei einigen Patienten setzte sich der Reflux fort, obwohl sich die UÖSP auf 30 mm Hg oder mehr gesteigert hatten. (Nach Übereinstimmung der meisten Autoren ist ein UOSP unter 10 mm Hg als pathologisch zu werten). Trotz pharmakologischer Anhebung des UÖS-Verschlußdruckes wird also nicht in allen Fällen mit Refluxoesophagitis der gastrooesophageale Reflux beseitigt. Es ist daher denkbar, daß die günstige Wirkung von Bethanechol auf die Refluxsymptomatik neben der Tonisierung des UÖS durch eine Verbesserung der Säureclearance bedingt war. An diesem Punkt setzt auch Metoclopramid, ursprünglich als Antiemeticum entwickelt, an: Es erhöht den Druck des UÖS und steigert im Corpus des Oesophagus auch die Amplituden der peristaltischen Kontraktionen (3, 20, 21, 41, 85). Seine Wirkung auf die glatte Muskulatur des

Gastrointestinaltraktes beruht nach Untersuchungen von Hay und Man auf einer Steigerung der Acetylcholinfreisetzung aus den postganglionären Nervenendigungen (39). Neben der Erhöhung der Kontraktionsamplituden stellten Heitmann und Möller sowie Stanciu und Bennett auch eine Verlängerung der Kontraktionsdauern fest (41, 85). Dieses Ergebnis kann durch die vorliegende Untersuchung nicht bestätigt werden. Wallin et al. konnten sogar bei beiden Kriterien (Amplitude und Dauer) keine Steigerung gegenüber der Placebophase feststellen (99). Die Ursache hierfür ist schwer zu erklären, zumal alle Autoren von der gleichen Untersuchungsmethodik ausgingen. Auf jeden Fall zeigt Metoclopramid einen therapeutischen Erfolg in der Behandlung der Refluxkrankheit: Es vermindert die Frequenz der Refluxepisoden und steigert die Rate, in der der Oesophagus sich selbst von regurgitierter Säure befreit (85). Glanville und Walls konnten keine Verminderung der Refluxepisoden feststellen (33). Sie führten den Refluxnachweis allerdings nicht mit der direkten intraluminalen PH-Metrie, sondern röntgenologisch durch. Die bei dieser Untersuchungstechnik vorgenommenen unphysiologischen Manipulationen wie Kopftieflage und Bauchkompression lassen das Ergebnis weniger aussagekräftig erscheinen. Ähnlich wie bei den Neuroleptika greift Metoclopramid als Dopaminantagonist in den Dopamin-Stoffwechsel des extrapyramidalen Systems ein. In seltenen Fällen können daher passagere extrapyramidal motorische Störungen auftreten, die sich als Dyskinesien der Kopf-Hals- und Schulterregion äußern (16, 32, 37, 77, 110, 111). Diesen Nachteil hat Domperidon, ein neu entwickeltes motilitätswirksames Medikament, nicht. Domperidon passiert nicht die Blut-Hirnschranke, sondern antagonisiert lokal die hemmenden Effekte von Dopamin durch eine Blockierung der Dopamin-Rezeptoren (60, 48, 92). Patienten mit chronisch postprandialen Beschwerden, chronischer Dyspepsie oder gastrooesophagealem Reflux zeigten nach Behandlung mit Domperidon eine signifikante Besserung ihrer Symptomatik (36, 63, 89, 34, 71). Durch welche Vorgänge diese Besserung ausgelöst wird, ist allerdings strittig. Weihrauch et al. und Lux et al. beschrieben eine Verstärkung des UÖSP und der Kontraktionsamplituden (103, 64). Untersuchungen von Valenzuela und Blackwell et al. konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen (90, 4). Die unterschiedliche Dosierung kann dieses Resultat nicht erklären. Valenzuela injizierte zwar nur 10 mg i. v. Domperidon, aber auch Blackwell konnte mit erheblich, höherer Dosierung (4×20 mg/die) keine signifikante UÖSP- oder Kontraktionsamplitudensteigerung feststellen. Neben der kontrovers beschriebenen Wirkung von Domperidon auf den UÖS und die Säureclearance könnten noch andere Faktoren, wie eine beschleunigte Magenentleerung und ein reduzierter duodenogastrischer Reflux den positiven

therapeutischen Effekt bei gastrooesophagealem Reflux erklären (102). Wesentliche Nebenwirkungen sind bei dieser Substanz noch nicht beobachtet worden, ein Einfluß auf haematologische Parameter und Serumanalysen ist ebenfalls nicht bekannt (91).

5.4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß von Domperidon gegenüber Metoclopramid und Placebo auf die oesophageale Säureclearance bei acht gesunden Probanden untersucht. Vergrößerte Kontraktionsamplituden, mit Ausnahme von Metoclopramid, und verlängerte Kontraktionsdauer im distalen Oesophagus als Faktoren einer verbesserten und beschleunigten Säureclearance konnten nicht bestätigt werden. Fast alle Probanden benötigten im Laufe der Untersuchung eine ansteigende Zahl von Schluckakten, um den Oesophagus von der instillierten Säure zu befreien. Gegen Ende der Messungen fiel die Anzahl der Schluckakte wieder auf den Ausgangswert ab. Hier könnte eine indirekte Wirkung sowohl von Metoclopramid als auch von Domperidon ausschlaggebend sein: Die anfängliche Ermüdungsphase der Oesophagusringmuskulatur wird nach Erreichen eines Gipfels durch einsetzenden Pharmakaeinfluß überwunden. Die zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Autoren können zum einen mit mangelnder Standardisierung der Untersuchungsmethodik, zum anderen mit mangelnder Erfassung aller Einflußgrößen auf die Messungen erklärt werden. Zu nennen ist die individuell verschiedene Speichelproduktion der Probanden, der Einfluß des intraluminalen Manometriekatheters und der PH-Sonde auf die Peristaltik, die möglicherweise veränderte Ruhe-Dehnungskurve der Oesophagusmuskulatur nach Bolusgabe von 15 ml 0,1n HCl und eine eventuelle Veränderung der Lokalisation der Druckaufnehmer durch die zahlreich durchgeführten Schluckakte während der 120-minütigen Messung.

Es werden weitere Studien notwendig sein, um die einzelnen Mechanismen aufklären zu können, die letztlich zu dem positiven therapeutischen Effekt sowohl von Metoclopramid als auch von Domperidon führen.

6. Literaturverzeichnis

1. Arndorfer, R. C., Stef, J. J., Dodds, W. J., Linehan, J. H., Hogan, W. J.:
Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry.
Gastroenterology **73**, 23–27 (1977)
2. Behar, J., Biancani, P., Spiro, H. M., Storer, E. H.:
Effect of an anterior fundoplication on lower esophageal sphincter competence.
Gastroenterology **67**, 209 (1974)
3. Behar, J., Biancani, P.:
Effect of oral metoclopramide on gastroesophageal reflux in the postcibal state.
Gastroenterology **70**, 5: A 5, 863 (1976)
4. Blackwell, J. N., Heading, R. C., Fettes, M. R.:
Effects of domperidone on lower oesophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux in patients with peptic oesophagitis in:
Progress with domperidone. a gastrokinetic and antiemetic agent.
Royal Society of Medicine **36**, 57–65 (1981)
5. Blum, A. L., Krejs, G. J.:
Säureperfusion und PH-Metrie. In:
Siewert, R., Blum, A. L., Waldeck, F.:
Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Berlin Heidelberg New York, 125–130 (1976)
6. Brody, D. A., Werle, J. M., Meschan, I., Quigley, J. P.:
Intralumen pressures of the digestive tract especially the pyloric portion.
Am. J. Physiol. **130**, 791–801 (1940)
7. Butin, J. W., Olsen, A. M., Moersch, H. J., Code, C. F.:
A study of esophageal pressures in normal persons and patients with cardiospasm.
Gastroenterology **23**, 278–293 (1953)
8. Code, C. F., Schlegel, J. F.:
The pressure profile of the gastroesophageal sphincter in man:
An improved method of detection.
Proc. Mayo Clin. **33**, 406–414 (1958)

9. Code, C. F., Schlegel, J. F.:
Motor action of the esophagus and its sphincters.
Handbook of Physiology, section 6:
Alimentary Canal, Vol. IV:
American Physiol. Soc., 1821–1839 (1968)
10. Cohen, S., Harris, L. D.:
Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal
sphincter strength.
Gastroenterology **58**, 157–162 (1970)
11. Cohen, S., Harris, L. D.:
Does hiatus hernia affect competence of gastroesophageal sphincter?
New Engl. J. Med. **284**, 1053–1056 (1971)
12. Cohen, S., Harris, L. D.:
The lower esophageal sphincter.
Gastroenterology **63**, 1066–1073 (1972)
13. Cohen, S.:
Recent advances in management of gastroesophageal reflux.
Postgrad. Med. **57**, 97–102 (Jan. 1975)
14. Corazziari, E., Pozzessere, C., Anzini, F., Torsoli, A.:
Esophageal motor response to different intraluminal PH in reflux patients.
Gastroenterology **74**, No 5 Part 2 (1978)
15. Corazziari, E., Pozzessere, C., Dani, S., Anzini, F., Torsoli, A.:
Intraluminal PH and esophageal motility.
Gastroenterology **75**, 275–277 (1978)
16. Costall, B.:
Dissociation of stereotyped biting responses and orobuccolingual
dyskinesias.
Eur. J. Pharmacol. **36**, 2:423 (1976)
17. Creamer, B., Andersen, H. A., Code, C. F.:
Esophageal motility in patients with scleroderma and related diseases.
Gastroenterologia (Basel) **86**, 763–775 (1956)
18. Dennish, G. W., Castell, D. O.:
Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter in man.
New Engl. J. Med. **284**, 1136–1137 (1971)

19. Dent, J., Dodds, W.J., Friedmann, R.H., Sekiguchi, T., Hogan, W.J., Arndorfer, R. C., Petrie, D. J.:
Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects.
J. Clin. Invest., **65**, 256–267 (1980)
20. Dilawari, J. B., Misiewicz, J. J.:
Does oral metoclopramide increase cardiac sphincter pressure.
Gut **13**, 10: 856 (1972)
21. Dilawari, J. B., Misiewicz, J. J.:
Action of oral metoclopramide on the gastroesophageal junction of man.
Gut **14**, 380 (1973)
22. Dodds, W.J., Hogan, W.J., Reid, D. P., Stewart, E. T., Arndorfer, R. C.:
A comparison between primary esophageal peristalsis following wet and dry swallows.
J. Appl. Physiol. **35**, 851–857 (1973)
23. Dodds, W.J., Stef, J. J., Arndorfer, J., Linehan, H., Hogan, W. J.:
Improved infusion system for esophageal manometry.
Clin. Res. **22**, 602 (1974) (Abstract)
24. Dodds, W.J., Dent, J., Hogan, W.J., Sekiguchi, T., Friedmann, R.:
Mechanism of esophageal acid clearance following gastroesophageal reflux.
Gastroenterology 1123 (May 1979) (Abstract)
25. Dyer, N. H., Pridie, R. B.:
Incidence of hiatus hernia in asymptomatic subjects.
Gut **9**, 696–699 (1968)
26. Farrel, R. L., Roling, G. T., Castell, D. O.:
Cholinergic therapie of chronic heartburn. A controlled trial.
Ann. Intern. Med. **80**, 573–576 (1974)
27. Fleshler, B., Hendrix, T. R., Kramer, P., Ingelfinger, F. J.:
The characteristics and similarity of primary and secondary peristalsis in the esophagus.
J. Clin. Invest. **38**, 110–116 (1959)

28. Förster, Ch. F., Weihrauch, T. R.:
Diagnostik bei Hiatushernie und Refluxkrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. **101**, 824–826 (1976)
29. Förster, Ch. F., Weihrauch, T. R., Brummer, A., Vallerius, P., Lehmann, H.:
A new transducer system for gastrointestinal pressure studies.
Med. Prog. Technol. **4**, 169 (1977)
30. Funch-Jensen, P., Oster, M. J., Thommessen, P., Amdrup, E.:
The effect of positional change and food-intaken on the gastroesophageal
sphincter pressure in reflux esophagitis patients and controls.
XI. Intern. Gastroenter. Kongress Vortrag (1980)
31. Fyke, F. E., Code, C. F., Schlegel, J. F.:
The gastroesophageal sphincter in healthy human beings.
Gastroenterologia (Basel) **86**, 135–150 (1956)
32. Giger, H.:
Toxische Wirkungen von Metoclopramid.
Praxis **64**, 29, 930 (1975)
33. Glanville, J. N., Walls, W. D.:
Effect of intravenous metoclopramide on gastroesophageal reflux.
Gut **13**, 31–32 (1972)
34. Gordon, S. J., Joseph, R. E.:
Domperidon in patients with postprandial upper gastrointestinal distress.
In:
Progress with domperidone, a gastrokinetic and antiemetic agent.
Royal Society of Medicine **36**, 67–75 (1981)
35. Grossmann, M. J.:
Do refluxers have sick sphincters?
N. Engl. J. Med. **290**, 167 (1974)
36. Haarmann, K., Lebküchner, F., Widmann, A., Kief, W., Esslinger, M.:
Die symptomatische Behandlung chronischer postprandialer Beschwerden
mit Motilium.
Med. Welt **30**, 302–306 (1979)
37. Haidvogel, M., Wendler, H.:
Das dyston-hyperkinetische Syndrom.
Wien, med. Wschr. **124**, 17/18:271 (1974)

38. Harris, L. D., Pope, C. E.:
 "Squeeze" vs. resistance; an evaluation of the mechanism of sphincter competence.
J. Clin. Invest. **43**, 2272–2278 (1964)
39. Hay, A. M., Man, W. K.:
 Effect of metoclopramide on guinea pig stomach. Critical dependence on intrinsic stores of acetylcholine.
Gastroenterology **76**, 492–496 (1979)
40. Heitmann, P.:
 Der gastrooesophageale Verschlussmechanismus bei Hiatusgleithernien.
Internist (Berl.) **10**, 249–258 (1969)
41. Heitmann, P., Möller, N.:
 The effect of metoclopramide on the gastroesophageal junctional zone and the distal esophagus in man.
Scand. J. Gastroent. **5**, 621 (1970)
42. Heitmann, P.:
 The pathophysiological basis of gastroesophageal and intestoesophageal reflux. In:
Handbuch inn. Med. Bd. III/1:
 Diseases of the esophagus 422–430 (1974)
43. Helleman, J., Vantrappen, G.:
 Physiologie des tubulären Oesophagus. In:
 Siewert, R., Blum, A. L., Waldeck, F.:
 Funktionsstörungen der Speiseröhre.
 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 3, 27 (1976)
44. Hellemans, J., Vantrappen, G.:
 Pathogenese der Oesophagitis und der Refluxkrankheit. In:
 Blum, A. L., Siewert, J. R.:
 Refluxtherapie.
 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 78 (1981)
45. Helm, J. F., Dodds, W. J., Pelc, L. R., Palmer, D. W., Hogan, W. J., Patel, G. W., Tector, B. C.:
 Distinction between esophageal volume clearance and esophageal acid clearance.
Digestive Diseases and Sciences, **25**, 160 (1980)

46. Helm, J. F., Dodds, W. J., Hogan, W. J., Egide, M. S., Wood, C.:
Flow and acid neutralization capacity of humans saliva.
Gastroenterology 1181 (May 1980) (Abstract)
47. Helm, J. F., Riedel, D. R., Dodds, W. J., Hogan, W. J., Patel, G. W.,
Arndorfer, R. C.:
Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects.
Gastroenterology 1181 (1980) (Abstract)
48. Heykants, J., Michiels, M., Meuldermanns, W.:
Distribution of R 33812 and metabolites in the rat after intravenous
administration. Distribution in tissues and contents of the gastrointestinal
tract.
Preclinical Research Report **33**, 812 (Juni 1976)
49. Hightower, N. C. Jr., Code, C. F., Maher, F. T.:
A method for the study of gastro-intestinal motor activity in human beings.
Proc. Staff Meet Mayo Clin. **24**, 453-462 (1949)
50. Hollis, J. B., Castell, D. O.:
Amplitude of esophageal peristalsis as determined by rapid infusion.
Gastroenterology **46**, 417-422 (1972)
51. Hwang, K.:
Mechanism of transposition of the content of the esophagus.
J. Appl. Physiol. **6**, 781-796 (1954)
52. Ingelfinger, F. J., Abbot, W. O.:
Intubation studies of the human small intestine: Diagnostic significance of
motor disturbances.
Amer. J. Dig. Dis. **7**, 468-474 (1940)
53. Ingelfinger, F. J., Kramer, P., Sanchez, G. C.:
Gastroesophageal vestibule, its normal function and its role in cardiospasm
and gastroesophageal reflux.
Am. J. Med. Sci. **228**, 417-425 (1954)
54. Irvin, T. T., Perez-Avila, C.:
Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux by prolonged monitor-
ing of lower esophageal PH.
Scand. J. Gastroenterol. **12**, 715-720 (1977)

55. Janssens, J., Valenbois, P., Hellemanns, J., Vantrappen, G., Pelemans, W.:
Studies on the necessity of a bolus for the progression of secondary
peristalsis in the canine esophagus.
Gastroenterology **67**, 245–251 (1974)
56. Kaye, M. D.:
On the relationship between gastric PH and pressure in the normal human
lower esophageal sphincter.
Gut, **20**, 56–63 (1979)
57. Kjellen, G., Tibbling, L.:
Influence of body position, dry and water swallows, smoking and alcohol
on esophageal acid clearing.
Scand. J. Gastroent. 283–288 (1978)
58. Krejs, G. J., Lobsiger, M. M., Rau, R., Bron, B. A., von Büren, U. S., Peter, P.,
Brändli, H. H., Pirozynski, W., Blum, A. L.:
Esophageal function in progressive systemic sclerosis.
Acta Hepato-Gastroenterol. **23**, 40–46 (1976)
59. Kronecker, H., Meltzer, S.:
Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung.
Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. **7**, 329–332 (1883)
60. Laduron, P. M., Leysen, J. E.:
Domperidon, ein spezifischer Dopamin-Antagonist in vitro ohne zentrale
dopaminerge Aktivität in vivo.
Biochemical Pharmacology, **28** (1979)
61. Lepsien, G., Schattenmann, G., Sonnenberg, A., Blum, A. L., Siewert, R.:
Telemetrische 24-h-PH-Metrie-Untersuchungen zum Krankheitswert des
gastrooesophagealen Refluxes.
Kongress für Verdauungs- u. Stoffwechselkr., Vortrag Hamburg (1978)
62. Lind, J. F., Warrian, W. G., Wankling, W. J.:
Responses of the gastroesophageal junctional zone to increases in abdo-
minal pressure.
Canad. J. Surg. **9**, 32–38 (1966)

63. Loose, F.:
Domperidon bei chronischer Dyspepsie: Eine offene Pilotstudie und eine multizentrische Crossover-Studie mit einer Referenzsubstanz und Placebo bei Allgemeinpraktikern.
Pharmatherapeutika **2**, Nr. 3 (1979)
64. Lux, G., Engel, H., Rösch, W.:
The stimulation of esophageal motility with bromopride, domperidone and metoclopramide. In:
Progress with domperidone, a gastrokinetic and antiemetic agent.
Royal Society of Medicine **36**, 29–36 (1981)
65. Marion, L. J., Fratkin, M. J., Makhlof, G. M., Zfass, A. M.:
Detection of gastroesophageal reflux: Comparison of a PH-elektrode and a modified technetium scintiscan.
Gastroenterology **74**, 1062 (1978) (Abstract)
66. Mc. Callum, R. W., Ippoliti, A. F., Cooney, C., Sturdevant, R. A. L.:
A double blind trial of metoclopramide in symptomatic gastroesophageal reflux.
New Engl. J. med. 296 (1977)
67. Meltzer, S. J.:
Recent experimental contributions to the physiology of deglutition.
New York M. J. 59 (1894)
68. Menen, R. A., Malmud, L. S., Petersen, R. P., Maier, W. P., Fisher, R. S.:
Gastroesophageal scintigraphy to assess the severity of gastroesophageal reflux disease.
Annals of Surgery **191**, 66–71 (1980)
69. Miller, W. N., Ganeshapp, K. P., Dodds, W. J., Hogan, W. J., Barreras, R. F., Arndorfer, R. C.:
Effect of bethanechol on gastroesophageal reflux.
Digestive Diseases, Vol. **22**, No 3 (March 1977)
70. Millhon, W. A., Hoffmann, D. E., Jarvis, P., Cross, C. J., Millhon, J. S., Crites, N. A.:
Preliminary report on Millhon-Crites intraesophageal motility probe.
Am. J. Dig. Dis. **13**, 929–934 (1968)

71. Moriga, M.:
A multicentre double-blind-study of domperidone and metoclopramide, in the symptomatic control of dyspepsia. In:
Progress with domperidone, a gastrokinetic and antiemetic agent.
Royal Society of Medicine **36**, 77-79 (1981)
72. Oster, M. J., Funch-Jensen, P., Amdrup, E.:
Reproduceability, specificity, and sensitivity of the acid reflux test.
XI. Intern. Gastroenterologen Kongress, Vortrag (1980)
73. Pope, C. E.:
A dynamic test of sphincter strength:
Its application to the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology **52**, 779-786 (1967)
74. Pridie, R. B.:
Incidence and coincidence of hiatus hernia. Gut **7**, 188-189 (1966)
75. Quigley, J. P., Brody, D. A., Kay, B., Landolina, W. C., McAlister, J. H.:
Accurate registration of intralumen pressures of the digestive tract by two new methods.
Fed. Proc. **9**, 102 (1950)
76. Quigley, J. P., Brody, D. A.:
A physiologic and clinical consideration of the pressures developed in the digestive tract.
Am. J. Med. **13**, 73-81 (1952)
77. Rassech, A. B., Spiegelberg, U.:
Zum Wirkungsspektrum von Metoclopramid.
Med. Welt **21**, 36, 1567 (1970)
78. Rex, J. C., Andersen, H. A., Bartholomen, L. G.:
Esophageal hiatal hernia:
A 10-years study of medically treated cases.
J. Americ. med. Ass. **178**, 271-274 (1961)
79. Roman, C.:
Die nervöse Kontrolle der Oesophagusmotilität. In:
Siewert, R., Blum, A. L., Waldeck, F.:
Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Berlin Heidelberg New York 42-52 (1976)

80. Rowlands, E. N.:
Function of the pylorus in man: In:
Smith, A. N.
Surgical physiology of the gastrointestinal tract. Section III:
The small intestine. Edinburgh (1962)
81. Sanchez, G. C., Kramer, P., Ingelfinger, F. J.:
Motor mechanism of the esophagus, particularly of its distal portion.
Gastroenterology **25**, 321–332 (1953)
82. Siewert, R., Rosetti, M.:
Hiatushernien. In:
Siewert, R. Blum, A. L., Waldeck, F.:
Funktionsstörungen der Speiseröhre.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 19, 196 (1976)
83. Siewert, R., Wienbeck, M., Waldeck, F., Heitmann, P., Jennewein, H. M.,
Blum, A. L.:
Manometrie und gastrooesophagealer Verschuß. Versuch einer Wertung.
Gastroenterology **15**, 431–439 (1977)
84. Siewert, R., Lepsin, G., Schattenmann, G., Blum, A. L.:
Göttinger PH-Metrie. Telemetrische Langzeit-PH-Metrie der Speiseröhre.
Chirurg **49**, 333–334 (1978)
85. Stanciu, C., Bennett, J. R.:
Metoclopramide in gastroesophageal reflux.
Gut, 275–279 (1973)
86. Stef, J. J., Dodds, W. J., Hogan, W. J., Linehan, J. H., Steward, E. T.:
Intraluminal esophageal manometry:
An analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures.
Gastroenterology **67**, 221–230 (1974)
87. Sturdevant, R., Harris, L. D., Cohen, S.:
Relation of hiatus hernia to esophageal sphincter competence.
Gastroenterology **66**, 476–477 (1974)
88. Teichmann, W., Pflücke, F.:
Pentagastrin, Atropin und gastrooesophagealer Reflux.
XI. Intern. Gastroenterologen Kongress, Vortrag (1980)

89. Valenzuela, J. E., Defilippi, C., Gutierrez, F.:
Effect of domperidone on patients with symptomatic gastroesophageal reflux.
Digestive Diseases and Sciences, **25**, 714–732 (1980)
90. Valenzuela, J. E.:
Effects of domperidone on the symptoms of reflux esophagitis. In:
Progress with domperidone. a gastrokinetic and antiemetic agent.
Royal Society of Medicine **36**, 51–56 (1981)
91. Van de Mierop, L., Devenijus, F.:
Safety evaluation in adults and geriatric patients of long term oral treatment with domperidone for dyspeptic disorders.
Van de Mierop, L.: St. Norbertus Kliniek, Duffel (Belgium)
Devenijus, F.: St. Anna Kliniek, Berchem (Belgium)
Persönliche Mitteilung, unveröffentlicht.
92. Van Nueten, J. M., Janssen, F. A. J.:
Is dopamine an endogenous inhibitor of gastric emptying?
Gastrointestinal motility in health and disease.
Ed. H. L. Duthie, MTP Press. Lancaster, 173 (1978)
93. Waldeck, F.:
A new procedure for functional analysis of the lower esophageal sphincter.
Pflügers Arch. **335**, 74 (1972)
94. Waldeck, F., Jennewein, H. M., Siewert, R., Nieder, B.:
Manometric methods for functional analysis of the lower esophageal sphincter and the act of swallowing. In:
Sörensen, H. R., Jepsen, O., Pedersen, S. A.:
The function of the esophagus.
Proceedings of an European Symposium, Odense. Odense University Press (1972)
95. Waldeck, F., Jennewein, H. M., Graubner, P.:
Methodische Untersuchungen zur Druckmessung im Oesophagus.
Leber, Magen, Darm **2**, 14–16 (1972)
96. Waldeck, F., Jennewein, H. M., Siewert, R.:
The continous withdrawal method for the quantitative analysis of the lower esophageal sphincter in humans.
Europ. J. Clin. Invest. **3**, 331–337 (1973)

97. Waldeck, F., Jennewein, H. M., Siewert, R.:
 Manometric methods for measuring rapid pressure changes in the esophagus and its sphincters.
 Proc. IV. Internat. Symposium on Gastrointestinal Motility, Vancouver Mitchell Press, 449–456 (1974)
98. Waldeck, F.:
 Grundlagen der Oesophagusmanometrie. In:
 Siewert, R., Blum, A. L., Waldeck, F.:
 Funktionsstörungen der Speiseröhre.
 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 109–119 (1976)
99. Wallin, L., Boesby, S., Madsen, T.:
 Effect of metoclopramide on esophageal peristalsis and gastroesophageal sphincter pressure.
 Scand. J. Gastroent. **14**, 923–927 (1979)
100. Waterfall, W. E., Lewis, T. D., Fox, J. E. T., Daniel, E. E.:
 PH as a determinate of lower esophageal sphincter tone.
 Gastroenterology 1267 (Abstract) (May 1979)
101. Weihrauch, T. R., Förster, Ch. F.:
 A new transducer system for intraluminal esophageal manometry.
 Gastroenterology **72**, 1147 (Abstract) (1977)
102. Weihrauch, T. R., Ehl, W., Ewe, K., Förster, Ch. F.:
 Domperidon stimuliert die Motilität von Antrum und Duodenum im Doppelblind-cross-over-Versuch.
 Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin
 Band **84**, 994–997 (1978)
103. Weihrauch, T. R., Förster, Ch. F., Kriegelstein, J.:
 Evaluation of the effect of domperidone on human esophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry.
 Postgraduate Medical Journal, **55**, 7–10 (1979)
104. Weihrauch, T. R.:
 Motilitätswirksame Medikamente.
 Akademie für ärztliche Fortbildung in Rheinland-Pfalz.
 ÄRP 7/1980

105. Weihrauch, T. R., Brummer, A., Biewener, H., Ewe, K.:
Assesment of various factors influencing esophageal pressure
measurement.
Klin. Wochenschr. **58**, 279–285 (1980)
106. Weihrauch, T. R.:
Diagnostik bei gastrooesophagealer Refluxkrankheit.
Dtsch. Med. Wochenschr. **52**, 1796–1797 (1980)
107. Wienbeck, M.:
Refluxkrankheit: Funktionstests und Indikationen.
Diagnostik **12**, 304–307 (1979)
108. Winans, Ch. S., Harris, L. D.:
Quantitations of lower esophageal sphincter competence.
Gastroenetology **52**, 773–778 (1967)
109. Winship, D. H., Viegas de Andrade, S. R., Zboralske, F. F.:
Influence of bolus temperature on human esophageal motor function
J. Clin. Invest. **49**, 243–250 (1970)
110. Witzel, K.:
Extra-pyramidal-motorische Störungen bei Kindern als Nebenwirkung
der Therapie mit Neuroleptika und dem neuen Antiemetikum
Metoclopramid.
Arch. Kinderheilk. **177**, 3, 277 (1968)
111. Witzel, K.:
Paspertin als Ursache des dyston-hyperkinetischen Syndroms bei Kindern.
Mschr. Kinderheilk. **120**, 2, 61 (1972)
112. Zabinski, M. P., Spiro, H. M., Biancani, P.:
Influence of perfusion rate and compliance on esophageal manometry.
J. Appl. Phys. **38**, 177–180 (1975)

Lebenslauf

Ich, Hasso Henning S. Peter, wurde am 11. Juli 1951 in Wiesbaden als zweites Kind des Curt-Axel Peter und seiner Ehefrau Marianne geb. Knoll, geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Friedrich-Ludwig-Jahn-Volksschule in Wiesbaden.

1962 wechselte ich an das Realgymnasium Oranienschule für Jungen, Wiesbaden, über. Hier legte ich am 3. Juli 1970 das Abitur ab.

Vom 1.10.1970 bis zum 30.11.1972 habe ich meinen Wehrdienst bei der Bundesmarine geleistet.

Mit dem Sommersemester 1973 begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz ein Studium der Chemie und Physik. Ab dem Sommersemester 1975 wechselte ich die Fakultät und studierte Humanmedizin.

Nach Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung (1978) und des ersten (1979) und zweiten Abschnittes (1981) der Ärztlichen Prüfung beendete ich mein Studium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 21. 4. 1982

Wiesbaden im September 1982

